

Jörg B. P. Lüdcke

Untersuchungen zur Inaktivierung von Gastrin
durch partikelfreie Überstände aus
Leberhomogenaten

Berlin 1972

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550802_0009

Aus dem pathologischen Institut der Freien Universität
Berlin, Klinikum Westend

Direktor: ehemals Professor Dr. med. Volker Becker

Untersuchungen zur Inaktivierung
von Gastrin durch partikelfreie
Überstände aus Leberhomogenaten

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
an den medizinischen Fachbereichen
der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
J ö r g B. P. L ü d c k e
aus Buckow/M.
Berlin 1972

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. H. P. Seelig
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. J. Meyer-Burg



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 11. Juni 1973

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. 0. Vorwort	5
2. 0. Einleitung	6
3. 0. Eigene Untersuchungen und Ergebnisse	11
3. 1. Material und Methodik	11
3. 1. 1. Die Herstellung von Gastrin	11
3. 1. 2. Die Herstellung von partikelfreien Überständen aus Ratten- und Rinderleberhomogenaten	11
3. 1. 3. Die Herstellung von Lyophilisat aus partikelfreien Überständen aus Rinderleberhomogenat	12
3. 2. Die Untersuchungen	13
3. 2. 1. Operationstechnik	13
3. 2. 2. Die Magensaftgewinnung	16
3. 2. 3. Die Magensaftbestimmung	17
3. 2. 4. Untersuchungen zur Inaktivierung	17
3. 3. Auswertung der Meßdaten	19
3. 4. Die Ergebnisse	20
3. 4. 1. Die Magensaftsekretion bei unbeeinflussten Tieren	20
3. 4. 2. Die Dosis-Wirkungskurve von Pentagastrin	21
3. 4. 3. Die Inaktivierung von Pentagastrin durch partikel- freie Überstände aus Rattenleberhomogenat	23
3. 4. 4. Die Dosis-Wirkungskurve von Gastrin II	25
3. 4. 5. Die Inaktivierung von Gastrin II durch partikelfreie Überstände aus Rattenleberhomogenat	28
3. 4. 6. Die Inaktivierung von Gastrin II durch partikelfreie Überstände aus Rinderleberhomogenat	30
3. 4. 7. Die Inaktivierung von Gastrin II durch Lyophilisat aus partikelfreien Überständen aus Rinderleber- homogenat	32

	Seite
4. 0. Diskussion der Ergebnisse	33
4. 1. Die Inaktivierung und der Abbau von Pentagastrin und Gastrin II	33
4. 2. Vergleich der Perfusionsversuche	34
4. 3. Vergleich der eigenen Ergebnisse	39
5. 0. Zusammenfassung	41
6. 0. Anhang: Tabellen zu den Versuchen 3. 4. 1. bis 3. 4. 7.	42
7. 0. Literaturverzeichnis	58

1. 0. VORWORT

Die Beeinflussung der Magensaftsekretion durch die Leber war Gegenstand zahlreicher klinischer und experimentalchirurgischer Untersuchungen. Das häufige Auftreten von Magen- und Duodenalulzera bei Leberzirrhosen veranlasste JAHN (1946 - 49), den Begriff des "hepatogenen Ulkus" zu prägen.

Zahlreiche Sekretions-Untersuchungen nach Ausschluß des Pfortaderblutstromes von der Leberpassage und nach experimenteller Leberschädigung lassen eine hemmende Wirkung der Leber auf die Säuresekretion vermuten.

Eine Analyse dieses komplexen Vorganges wurde bisher noch nicht ausreichend vorgenommen. In der vorliegenden Arbeit wird die Beeinflussung der Gastrinaktivität durch die Leber im biologischen Test untersucht, um Rückschlüsse auf die unter physiologischen Verhältnissen ablaufenden Vorgänge zu ziehen, da das säurestimulierende Hormon Gastrin nach der Sekretion aus seinen antralen und intestinalen Bildungsstätten - auf dem Wege zu seinem Wirkungs-ort am Magenfundus - die Leber passieren muß.

2. 0.' EINLEITUNG

Gastrin - Struktur, Wirkung und Pathologie

Erste Vermutungen, daß die Salzsäurestimulation humoral ausgelöst wird, lieferten die Versuche von HEIDENHAIN (1879), der nachwies, daß aus einer vagus-denervierten Magentasche (Heidenhain-Pouch) Salzsäure sezerniert wird. Die Erklärung dafür sah er in einer Säurestimulation durch die resorbierte Nahrung.

Nachdem BAYLISS und STARLING (1902) die Existenz eines chemischen Stoffes namens "Sekretin" postulierten, der im Duodenum durch resorbierte Nahrung freigesetzt wird und das Pankreas stimuliert, stellte EDKINS (1905) die Hypothese der Existenz des Magen-antrum-Hormons Gastrin auf. Er erzielte nach Stimulation mit Extrakten aus Magenantrumschleimhaut bei der Katze eine Erhöhung der Magensaftproduktion.

Nach der Entdeckung des Histamins (DALE und LAIDLAW, 1910/11) wurde die Existenz des Hormons Gastrin erneut in Frage gestellt. POPIELSKI (1920) sah Histamin als stärksten Stimulans für die Magensekretion an. Auch LIM (1922) konnte nachweisen, daß einfache Extrakte aus anderen Körperorganen und aus Magenabschnitten bei intravenöser Injektion zu einer signifikanten Sekretionssteigerung im Magen führen. Dafür machte er das ubiquitär im Körper vorkommende Histamin verantwortlich.

Erst KOMAROV (1938) stützte die Hypothese von EDKINS, als er - nach der Isolierung eines säurestimulierenden Peptids - feststellte, daß das Histamin nicht der stimulierende Wirkstoff der Antrumschleimhaut ist.

GREGORY und TRACY (1964) erbrachten den Existenznachweis, als ihnen die Isolierung des Hormons Gastrin aus der Antrummukosa des Schweines gelang. Die Strukturaufklärung im gleichen Jahr ergab zwei in der Aminosäuresequenz gleichartige Heptadekapeptide - Gastrin I und II - die beim Menschen das Molekulargewicht 2096 (Gastrin I) und 2176 (Gastrin II) haben und aus einer Sequenz von 17 Aminosäuren bestehen. Sie unterscheiden sich darin, daß Gastrin II ein Schwefelsäurehalbester des Gastrin I ist, d.h. Gastrin I fehlt gegenüber Gastrin II eine Sulfatestergruppe am Tyrosinradikal (s. Tab. I).

Gastrin wird von Zellen im unteren Schleimhautdrittel der Antrum-mukosa gebildet (McGUIGAN, 1968).

Auf humoralen Wege gelangt das Hormon - nach einer Leberpassage - zum Fundus ventriculi. Dort regt es die Belegzellen zur HCl-Sekretion an.

Neben der Salzsäurestimulation hat Gastrin ein breites Wirkungsspektrum. Es stimuliert die Sekretion von Pepsin und regt die Bildung des Intrinsic-Factors im Magensaft sowie die Pankreas- und Gallensekretion an. Ferner beeinflußt es die Motilität des Magens und des Dünndarmes und steigert den Tonus der Gallenblase.

Die physiologische Wirkung des Hormons Gastrin ist an die carboxyl-terminale Aminosäuresequenz Try-Met-Asp-Phe-NH₂ gebunden.

Diese Sequenz ist zwar qualitativ schwächer, quantitativ aber genauso wirksam wie das gesamte Gastrinmolekül.

Ein synthetisches Pentapeptid (Pentagastrin), das die biologisch wirksame Gruppe des Gastrins enthält, ist das N-tert-Butyloxycarbonyl-β-alanyl-L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-L-phenylalaninamid. Es hat ein Molekulargewicht von 767,9.

Dieses Pentapeptid wirkt biologisch wie Gastrin, doch ist seine physiologische Wirkung nur halb so groß wie die des Gastrins.

Aufgrund seiner säurestimulierenden Eigenschaften kommen dem Gastrin wichtige pathophysiologische Funktionen zu. Chronische Gastrinapplikation führt im Tierexperiment zur Entstehung peptischer Geschwüre (GOBBEL und ADKINS, 1967). Dem von ZOLLINGER und ELLISON (1955) beschriebenen Krankheitsbild einer Koinzidenz von unheilbaren peptischen Geschwüren und Inselzelladenomen des Pankreas liegt die gastrininduzierte Hypersekretion des Magens als pathogenetisches Prinzip zugrunde. Es gelang, aus diesen im Pankreas liegenden gut- bis bösartigen Tumoren das Hormon Gastrin zu extrahieren (GROSSMAN, TRACY und GREGORY, 1960; GREGORY, TRACY, FRENCH und SIRCUS, 1960; GREGORY und TRACY, 1961; GREGORY und TRACY, 1964; FREISEN, TRACY und GREGORY, 1968).

Immunologische Untersuchungen (MONACO, LYTHGOE und WADDEL, 1961) sowie radioimmunologische Gastrinmessungen im Serum mit exzessiv erhöhten Gastrinspiegeln (bis zu 333 000 pg/ml) bewiesen dieses Prinzip.

Das normale Pankreas enthält aber so wenig Gastrin, daß Extrakte des Gesamtorganes keine Erhöhung der Magensaftsekretion bei Hunden mit einem Heidenhain-Pouch erzeugen (HALLENBECK, CODE und McILRATH, 1963).

Es liegen bisher nur wenige Untersuchungen über den Stoffwechsel des Hormons Gastrin vor, insbesondere ist über den Abbau des Hormons wenig bekannt. Bei seiner ulzerogenen Wirkung ist es denkbar, daß nicht nur die tumorbedingte Hypergastrinämie, sondern auch eine Hypergastrinämie aufgrund von Abbaustörungen zur Ulkusgenese führen.

Die Möglichkeiten des Gastrinabbaues durch die normale Leber nach Inkubation von Gastrin mit partikelfreien Überständen aus Ratten- und Rinderleberhomogenaten werden untersucht, da Gastrin die Leber passieren muß, wobei offensichtlich eine Beeinflussung der Magen- sekretion durch die Leber stattfindet.

Die biologischen Tests wurden an Ratten mit akuter transduodeno-gastrischer Fistel ausgeführt.

Die Brauchbarkeit dieser Methode (BONFILS, ROSSI und LAMBLING, 1958) wurde an Hand von Untersuchungen der Dosis-Wirkungskurven für Gastrin II und Pentagastrin analysiert.

Tab. I:

Vergleich zwischen den verschiedenen Gastrin-Formeln - bei Mensch und Tier - Pentastrin und Histamin.

Gastrin:

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

Mensch: Glu-Gly-Pro-Try-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Tyr-Gly-Try-Met-Asp-Phe-NH₂

Schwein:

-Met-

Hund:

-Met- -Ala-

Rind:

-Tal- -Ala-

Katze:

-Glu₄- -Ala-

5 6 7 8 9 10 13 14 15 16 17

Pentagastrin: Ala-Try-Met-Asp-Phe-NH₂

Histamin:



3. 0. EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE

3. 1. Material und Methodik

Reines Schweinegastrin und Pentagastrin (Gastrodiagnost) wurden für die Untersuchungen der Inaktivierung von Gastrin II und Pentagastrin nach Inkubation mit partikelfreien Überständen aus Ratten- und Rinderleberhomogenat verwendet.

3. 1. 1. Die Herstellung von Gastrin

Das für die vorliegende Arbeit erforderliche Gastrin II wird aus dem Antrum von Schweinemägen extrahiert.

Die Gewinnung erfolgt in Anlehnung an die von GREGORY und TRACY (1964) beschriebene Methode und unter Berücksichtigung der bei der Gastrinextraktion aus menschlichen Mägen und gastrinproduzierenden Zollinger-Ellison-Tumoren aufgezeichneten Modifikationen (GREGORY, TRACY und GROSSMAN, 1966; GREGORY, TRACY, ARGAWAL und GROSSMAN, 1969). Das Material ist hochspannungselektrophoretisch rein und weist die von GREGORY und TRACY (1964) angegebene Aminosäurezusammensetzung auf (Eingehende Methodik s. SEELIG, 1971).

3. 1. 2. Die Herstellung von partikelfreien Überständen aus Ratten- und Rinderleberhomogenaten

Die Ratten, denen die Leber entfernt werden soll, gehören zum Stamm der Versuchstiere und werden entsprechend vorbehandelt (s. S. 12). Sie erhalten vor Entnahme des Organes 48 Stunden ausschließlich eine Mischung von 8 g NaCl und 150 g Glukose/1 000 ml H₂O ad libitum.

Die 200 - 350 g schweren Tiere werden mittels Äthernarkose betäubt.

Das Abdomen wird eröffnet und die Leber in toto entnommen.

Eine Leber wiegt durchschnittlich 6,5 bis 10,0 g.

Die Leber wird sofort in einen eisgekühlten Becher mit 0,2 Mol HCl-Tris-Puffer vom pH-Wert 7,4 gegeben und gespült. Mit einem scharfen Skalpell werden die Lebertteile auf einer sterilen Glasplatte im Kühlraum zerkleinert, erneut in eine frische Pufferlösung (s. o.) gegeben und ausgiebig gewaschen.

Ein Zusatz von 0,02 % Natriumacid zur Pufferlösung vermeidet bakterielles Wachstum.

Die weitere Zerkleinerung der Leberstücke und die Zertrümmerung der Leberzellteile geschieht in einem Sorvall Omni-Mixer, in welchem das Gewebe in 10 Minuten nach Zusatz von zwei Gewichtsteilen Pufferlösung (s. o.) bei 14 000 Umdrehungen pro Minute homogenisiert wird. Nach einer einminütigen Pause erfolgt eine sich im Abstand von einer Minute wiederholende Homogenisierung innerhalb eines Zeitraumes von 19 Minuten.

Danach wird das Homogenat für weitere 10 Minuten bei 2 000 g in einer Kühlzentrifuge zentrifugiert.

Der hierbei entstehende Überstand wird anschließend für 60 Minuten in der Ultrazentrifuge bei 104 000 g zentrifugiert. Der partikelfreie Überstand wird in sterile Ampullen abgefüllt und bis zur Verwendung bei -18°C gelagert.

Der Proteingehalt der partikelfreien Überstände aus Leberhomogenaten wird nach dem Kjehldalverfahren bestimmt und beträgt 4,2 g%.

Der partikelfreie Überstand aus Rinderleberhomogenat wird in analoger Weise hergestellt.

3. 1. 3. Die Herstellung von Lyophilisat aus partikelfreien Überständen aus Rinderleberhomogenaten

Der partikelfreie Überstand aus Rinderleberhomogenat wird 18 Stun-

den gegen 0,2 Mol Tris-Puffer pH 7,4 in 100-fachem Überschuß bei 2°C dialysiert, wobei der Puffer zweimal erneuert wird.

Das Dialysat wird anschließend nochmals bei 104 000 g zentrifugiert und bis zur Verarbeitung bei -18°C gelagert.

3. 2. Die Untersuchungen

3. 2. 1. Operationstechnik

Die Durchführung der Tieroperationen erfolgt in Anlehnung an die von BONFILS, ROSSI und LAMBLING (1958) beschriebene Methode.

Die Wistar-Ratten (alle männlich, 200 - 350 g) werden 48 Stunden vor Versuchsbeginn, zur Vermeidung von Koprophagie, in Gitterrostkäfige gesetzt. Als Nahrung erhalten sie im selben Zeitraum eine Glukose-Kochsalz-Lösung (8 g NaCl und 150 g Glukose/1 000 ml) ad libitum. Ungefähr eine bis anderthalb Stunden vor Versuchsbeginn wird jegliche Flüssigkeitsaufnahme verhindert.

Die Tiere werden durch Äthernarkose betäubt, gewogen und anschließend auf Plexiglasplatten (35:15:3 mm) mittels Lederschlaufen an den Extremitäten so angeschnallt, daß der Rücken auf der Plexiglasplatte liegt.

Die Eröffnung des Abdomens beginnt distal am Xiphoid in einem Medianschnitt von ca. 1,5 cm Länge.

Das Duodenum wird etwas über die Operationsebene geführt und ca. 0,5 cm distal des Pylorus durch einen Scherenschlag inzidiert. Durch diese Inzisionsstelle wird ein 10 cm langer PVC-Katheter (P 6) kranialwärts geführt, bis etwa 1,0 cm tief in den Magen. Er hat einen Außendurchmesser von 3,0 mm und einen Innendurchmesser von 2,0 mm. An dem im Magen befindlichen Ende ist er mehrfach perforiert.

Fixiert wird der Katheter dann durch eine Ligatur des Duodenums unmittelbar am Pylorus.

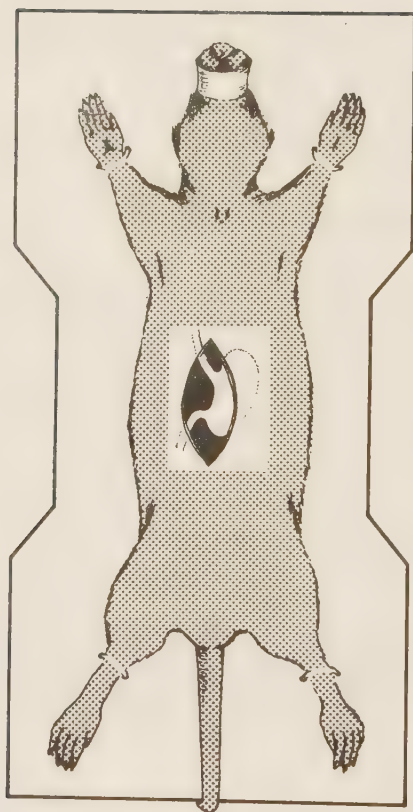


Abb. 1a

Fixierung der Ratten zum Anlegen der
akuten transduodeno-gastrischen Fistel

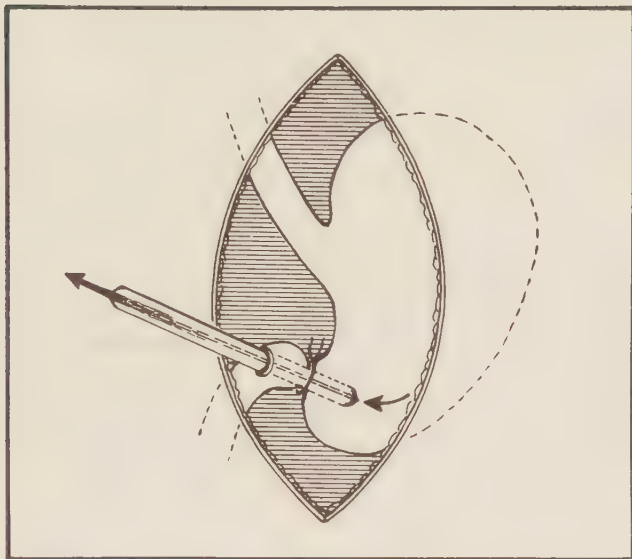


Abb. 1b

Operationsbild nach Anlegen der akuten transduodeno-
gastrischen Fistel bei Ratten

3. 2.

Eine Muskel- und eine Hautnaht verschließen den Bauchschnitt, wobei der Katheter am distalen Ende des Schnittes resp. der Naht, nach außen führt.

Eine Mullbinde, die von den vorderen bis zu den hinteren Extremitäten reicht, fixiert das Tier noch zusätzlich an der Plexiglasplatte und ermöglicht eine bessere Befestigung sowie eine bequeme Lagerung.

Das so vorbereitete Versuchsobjekt wird nun in ein Gestell gehängt. Die Plexiglasplatte befindet sich auf dem Rücken des Tieres, so daß es mit seinem Thorax und Abdomen auf der Mullbinde liegt.

In einem, unter dem Versuchstier stehenden, graduierten Reagenzglas wird der durch den Katheter abtropfende Magensaft gesammelt.

3. 2. 2. Die Magensaftgewinnung

In zwei Perioden, von jeweils dreistündiger Dauer, wird der Magensaft in zwei Portionen in mensuierten Reagenzgläsern aufgefangen.

Der Magensaft der ersten Sammelperiode ($t_0 - 3h$) dient als Kontroll- oder Leerwert für die in der zweiten Periode ($t_3 - 6h$) sezernierte Säuremenge.

Zu Beginn der zweiten Sammelperiode wird das zu untersuchende Agens den Tieren subcutan, in Höhe der Leistenbeuge, appliziert.

Verworfen werden alle blutigen und trüben Säfte. Sie sind einerseits auf eine mangelhafte Operationstechnik zurückzuführen, andererseits evtl. darauf, daß die Versuchstiere doch irgendetwas zu fressen "fanden", oder aber nicht genug Glukose-NaCl-Lösung tranken und sich deshalb "alte" Nahrungsbestandteile im Magen befanden. Als ebenso unbrauchbar erwiesen sich die Säfte, deren Menge - innerhalb eines der beiden Sammelzeiträume - nicht dem für die Titration erforderlichen Flüssigkeitsminimum von 1,0 ml entsprach.

3. 2. 3. Die Magensaftbestimmung

Die Titration der Magensäfte erfolgt unter pH-Kontrolle mit 0,15 N NaOH. Diese wird mit einer geeichten 1 ml Präzisionspritze in das Untersuchungskölbchen gegeben. Eine Mikrometerschraube (Braun) bewegt den Stempel der Spritze.

Es wird erstens 1,0 ml der Leersekretion Probe I ($t_0 - 3h$) und zweitens 1,0 ml der stimulierten Sekretion Probe II ($t_3 - 6h$) zur Titration der HCl-Konzentration des gewonnenen Magensaftes verwendet. Zur Bestimmung der freien HCl wird der Magensaft auf pH 3,5 und zur Erfassung der totalen HCl auf pH 7,0 titriert. Die zugegebene NaOH-Menge wird sofort an der Mikrometerschraube abgelesen.

3. 2. 4. Untersuchungen zur Inaktivierung

Im einzelnen werden folgende Versuche durchgeführt:

1. Bestimmung der Magensaftsekretion bei unbeeinflussten Tieren;
2. Dosis-Wirkungskurve von Pentagastrin (um die alleinige Stimulierung von Pentagastrin auf die Magensäuresekretion zu testen, wird eine Versuchsreihe durchgeführt, in der den Tieren Pentagastrin in steigenden Konzentrationen (20, 40, 80, 160 und 320 μg pro kg Körpergewicht) appliziert wird);
3. Inaktivierung von Pentagastrin durch partikelfreie Überstände aus Rattenleberhomogenat (zum Testen der Inaktivierung von Pentagastrin wird zellfreier Überstand aus Rattenleberhomogenat verwendet. Dabei werden 20 μg Pentagastrin mit 1,5 ml zellfreiem Überstand versetzt und 30 Minuten bei 37°C inkubiert);
4. Dosis-Wirkungskurve von Gastrin II (analog zur Dosis-Wirkungskurve von Pentagastrin wird eine Magensäure-

stimulation mit reinem Gastrin II durchgeführt.

Hierbei wird den Tieren reines Gastrin II, in Dosen von 10, 20, 40, 80 und 160 μg pro kg Körpergewicht, appliziert);

5. Inaktivierung von Gastrin II durch partikelfreie Überstände aus Rattenleberhomogenat (zur Untersuchung der Inaktivierung von Gastrin II durch partikelfreie Überstände aus Rattenleberhomogenat werden 10 μg Gastrin II und 1,5 ml zellfreier Überstand bei 37°C zusammen im Brutschrank inkubiert:

- a) für 90 Minuten

- b) für 180 Minuten

- c) für 180 Minuten (, wobei der partikelfreie Überstand aus Homogenat vorher für 60 Minuten bei 60°C hitzeinaktiviert wird),

- d) für 180 Minuten (, aber nur 0,5 ml partikelfreier Überstand aus Homogenat, um zu sehen, ob eine geringere Menge des partikelfreien Überstandes inaktiviert und wenn ja, wie.);

6. Inaktivierung von Gastrin II durch partikelfreie Überstände aus Rinderleberhomogenat (in dieser Versuchsreihe werden 10 μg Gastrin II mit 1,5 ml zellfreiem Überstand aus Rinderleberhomogenat versetzt und bei 37°C zusammen inkubiert:

- a) für 180 Minuten,

- b) für 180 Minuten (, wobei der partikelfreie Überstand aus Homogenat vorher für 60 Minuten bei 60°C hitzeinaktiviert wird),

- c) für 180 Minuten (, wobei der partikelfreie Überstand aus Homogenat vorher zweimal zentrifugiert und bei 60°C zweimal hitzeinaktiviert wird.);

7. Inaktivierung von Gastrin II durch Lyophilisat aus partikelfreien Überständen aus Rinderleberhomogenat (10 μg

3. 2.

Gastrin II und 1,5 ml des Lyophilisates (resp. Lyophilisat in Aqua dest. ad 1,5 ml gelöst) werden bei 37°C für 180 Minuten zusammen inkubiert).

3. 3. Auswertung der Meßdaten

Die Auswertung der gewonnenen Daten geschieht in einem programmierbaren Tischrechner (Wang).

Aus den Meßdaten der gewonnenen Magensäfte werden von den HCl-Konzentrationen der Probe I ($t_0 - 3h$) und Probe II ($t_3 - 6h$) folgende Werte berechnet und tabellarisch erfaßt:

Versuch Nr.

	pH 3,5	pH 7,0
1. Konz. HCl_1 (mVal/l)		
2. $\Delta\text{Konz. HCl}_1$ (mVal/l)		
3. HCl-Sekretion (mVal/3h)		
4. $\Delta\text{HCl-Sekretion}$ (mVal/3h)		
5. $\text{Vol}_1 \log \bar{x} \pm s_1$ (ml/3h)		
6. $\text{Vol}_2 \log \bar{x} \pm s_1$ (ml/3h)		
7. $\Delta\text{Vol}_{1/2}$ (ml)		
8. Tiergewicht (g)		
9. Anzahl der Tiere N		

Tab.

Für die aufgeführten Versuche wurden insgesamt 496 Ratten operiert. Davon gelangten 358 zur Auswertung, so daß 72 % des Operationsgutes verwertbar ist.

3. 4. Die Ergebnisse

Werte hierzu im Anhang (s. S. 42 ff.)

3. 4. 1. Magensaftsekretion bei unbeeinflussten Tieren

Vor Beginn der eigentlichen Versuche werden einige Voruntersuchungen der Säurestimulation durchgeführt.

Die Messung der Magensäureproduktion erfolgt am unbeeinflussten Tier (ohne Applikation irgendwelcher Stimulantien) das bedeutet im einzelnen das Vergleichen der Leer- oder Basalsekretion des Magensaftes über zweimal drei Stunden (Probe I ($t_0 - 3h$) und Probe II ($t_3 - 6h$)).

Bei 55 ausgewerteten Tieren ergibt sich für die Δ Konz. der freien HCl ein Wert von $+ 2,58 \pm 22,41$ mVal/l und für die Δ Konz. der totalen HCl von $- 0,96 \pm 20,56$ mVal/l.

Ferner werden Versuche durchgeführt, bei denen den Tieren nach einer dreistündigen Basalsekretion (Probe I ($t_0 - 3h$)) 1,0 ml partikelfreier Überstand aus Rattenleberhomogenat in 0,5 ml Saline gelöst s.c. appliziert und der Magensaft für weitere drei Stunden (Probe II ($t_3 - 6h$)) gesammelt wird. (Der partikelfreie Überstand aus Rattenleberhomogenat war im Verhältnis 1:2 mit 0,2 Mol Tris-Puffer vom pH-Wert 7,4 versetzt worden.)

Hierbei ergeben sich bei 9 Tieren folgende Werte:

für die Δ Konz. der freien HCl $+ 6,02 \pm 16,85$ mVal/l und

für die Δ Konz. der totalen HCl $+ 4,27 \pm 15,18$ mVal/l.

Sie zeigen gegenüber den unbeeinflussten Tieren keine signifikante Änderung der Magensäureproduktion.

Damit hat der partikelfreie Überstand aus Rattenleberhomogenat keinen Einfluß auf die Säuresekretion.

3. 4. 2. Die Dosis-Wirkungskurve von Pentagastrin

Diese Dosis-Wirkungskurve wurde aufgestellt, um erstens zu ermitteln, mit welchen Pentagastrindosen eine genügend hohe HCl-Konzentration erzielt werden kann, die für die Inaktivierungsversuche reproduzierbar und ausreichend ist, und um zweitens einen Vergleich zur Stimulierung durch Gastrin II an Hand einer analogen Dosis-Wirkungskurve zu haben.

Es zeigt sich, daß bei einer Pentagastrinstimulation mit 20 - 80 μg die freie und die totale HCl-Konzentration ansteigen. Bei der Stimulation mit 160 μg ist zwar auch eine Zunahme der freien und totalen HCl-Konzentration zu ersehen, jedoch ist sie nicht so groß wie bei der Stimulation mit 40 μg und 80 μg . Während bei 320 μg und 620 μg erneut ein Ansteigen der freien und der totalen HCl-Konzentration zu verzeichnen ist.

Eine zufriedenstellende Erklärung für die geringere Sekretionssteigerung bei der Stimulierung mit 160 μg gegenüber 40 μg und 80 μg kann noch nicht gegeben werden (vgl. SEELIG, 1971). Ein Fehler in der Versuchsanordnung scheidet aus, da in der Gruppe der stimulierten Tiere mit 160 μg Pentagastrin insgesamt 38 Tiere getestet wurden, die jedoch alle in dem - in der Abbildung graphisch dargestellten - Bereich liegen.

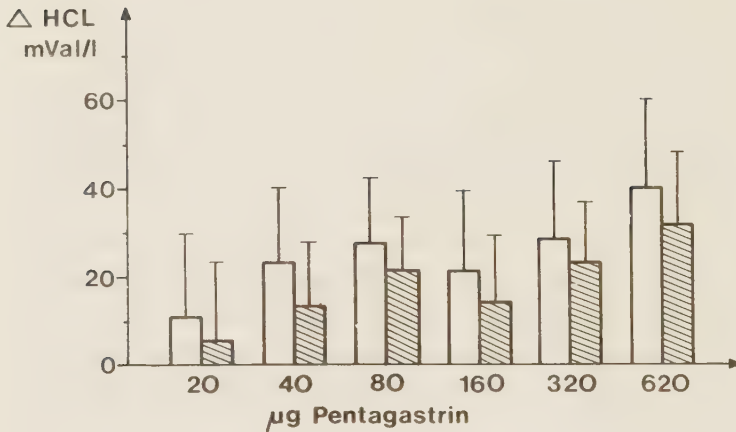


Abb. 2

Dosis-Wirkungskurve von Pentagastrin bei Ratten mit akuter transduodeno-gastrischer Fistel

Bedingte Zunahme der HCl-Konzentration gegenüber der über 3 Stunden gemessenen Basalkonzentration.

Zunahme der freien und der totalen HCl-Konzentration bei steigenden Pentagastrindosen.

Auffallender Abbruch der HCl-Konzentration bei 160 μg.

Zeichenerklärung:

weißer Block = Titration bei pH 3,5 (freie HCl),

schraffierter Block = Titration bei pH 7,0 (totale HCl).

3. 4. 3. Die Inaktivierung von Pentagastrin durch partikelfreie Überstände aus Rattenleberhomogenat

Um die in der Literatur (LICK, WELSCH, HART, BRÜCKNER, BALSER und GÜRTNER, 1967; THOMPSON, REEDER, DAVIDSON, CHARTERS, BRÜCKNER, LEMMI und MILLER, 1969; TEMPERLEY, STAGG und WYLLIE, 1971) angegebenen Werte zu überprüfen und um die eigene Methode abzusichern, wird ein Versuch mit Pentagastrin durchgeführt.

Nach 30 Minuten Inkubation mit partikelfreien Überständen aus Rattenleberhomogenat zeigt sich ein vollständiger Verlust der Aktivität. Diese Untersuchungen entsprechen auch früheren Angaben von SEELIG, LINTHE, LÜDCKE, PLEWE, MÜLLER, WÜSTLING und KESSLER (1970), die mit geringeren Mengen an partikelfreien Überständen erzielt wurden.

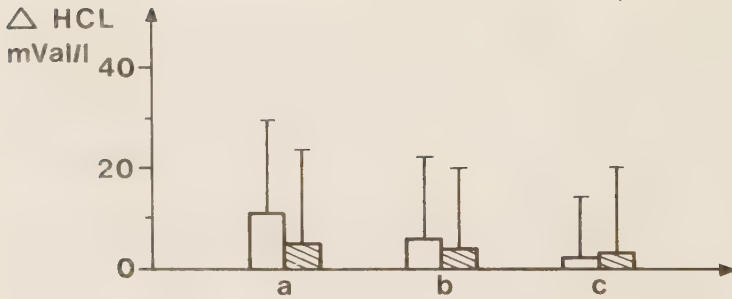


Abb. 3

Inaktivierung von Pentagastrin durch partikelfreie Überstände aus Rattenleberhomogenat bei Ratten mit akuter transduodeno-gastrischer Fistel

- a: Werte der alleinigen Stimulation mit 20 μg Pentagastrin,
 b: Werte der alleinigen Stimulation mit partikelfreien Überständen,
 c: Werte der Inkubation von Pentagastrin mit partikelfreien Überständen (laut Versuchsanordnung).

Zeichenerklärung:

weißer Block = Titration bei pH 3,5 (freie HCl),
 schraffierter Block = Titration bei pH 7,0 (totale HCl).

3. 4. 4. Die Dosis-Wirkungskurve von Gastrin II

Diese Dosis-Wirkungskurve von Gastrin II wird aufgestellt, um zu ermitteln mit welchen Gastrindosen eine genügend hohe und in den Inaktivierungsversuchen reproduzierbare Magensaftsekretionssteigerung zu erreichen ist. Ferner um einen Vergleich zur Stimulation der Magensaftproduktion durch das Wirkungsanalogon Pentagastrin zu haben.

Gastrin II - gegeben in Dosen von 10, 20, 40, 80 und 160 μg pro kg Körpergewicht - erzeugt eine Zunahme der freien und totalen HCl-Konzentration.

Für die $\Delta\text{Konz.}$ der freien HCl beträgt die Zunahme bei einer Stimulation

mit	gegenüber	Zunahme
10 μg	Basalsekretion	30 mVal/l
20 μg	10 μg	9 mVal/l
40 μg	20 μg	6 mVal/l
80 μg	40 μg	7 mVal/l
160 μg	80 μg	-6 mVal/l.

In Absolutwerten gesehen, beträgt die Zunahme der $\Delta\text{Konz.}$

der freien HCl gegenüber der Basalsekretion bei einer

Stimulation	mit	Zunahme
	10 μg	30 mVal/l
	20 μg	39 mVal/l
	40 μg	45 mVal/l
	80 μg	52 mVal/l
	160 μg	46 mVal/l

In Analogie dazu beträgt die Zunahme der Δ Konz. der totalen HCl bei einer Stimulation

mit	gegenüber	Zunahme
10 μ g	Basalsekretion	25 mVal/l
20 μ g	10 μ g	7 mVal/l
40 μ g	20 μ g	7 mVal/l
80 μ g	40 μ g	3 mVal/l
160 μ g	80 μ g	-2 mVal/l

In Absolutwerten gesehen, beträgt die Zunahme der Δ Konz. der totalen HCl gegenüber der Basalsekretion bei einer

Stimulation mit	Zunahme
10 μ g	25 mVal/l
20 μ g	32 mVal/l
40 μ g	39 mVal/l
80 μ g	42 mVal/l
160 μ g	40 mVal/l

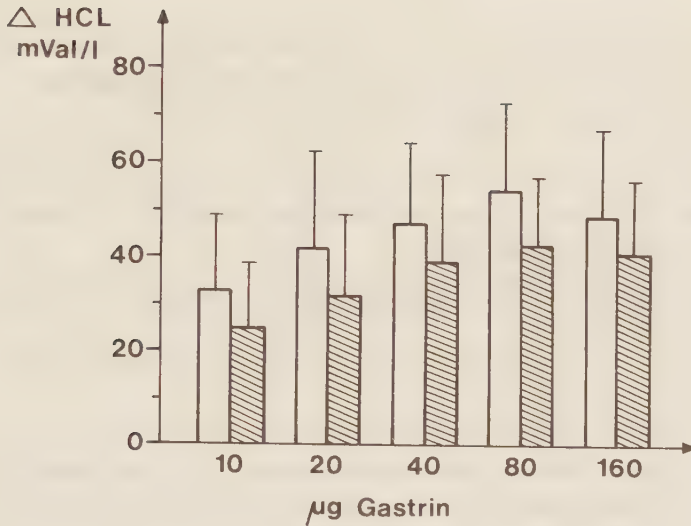


Abb. 4

Dosis-Wirkungskurve von Gastrin II bei Ratten mit akuter transduodeno-gastrischer Fistel

Zunahme der freien und der totalen HCl-Konzentration bei steigenden Gastrin II-Dosen.

Auffallender Abbruch der HCl-Konzentration bei 160 μg.

Zeichenerklärung:

weißer Block = Titration bei pH 3,5 (freie HCl),

schraffierter Block = Titration bei pH 7,0 (totale HCl).

3. 4. 5. Die Inaktivierung von Gastrin II durch partikelfreie Überstände aus Rattenleberhomogenat

10 µg Gastrin II wurden in dieser Versuchsserie mit 1,5 ml bzw. 0,5 ml partikelfreien Überständen aus Rattenleberhomogenat für 90 Minuten bzw. 180 Minuten inkubiert.

Beim Vergleich der erhaltenen Werte mit denen der Dosis-Wirkungskurve von Gastrin II, resp. den Werten der Gruppe mit 10 µg Stimulation, ergibt sich folgendes:

- a: eine Inaktivierung des Gastrin II von ca. 66 % bei der Inkubation von 90 Minuten,
- b: eine Inaktivierung des Gastrin II von ca. 90 % bei der Inkubation von 180 Minuten,
- c: eine Inaktivierung des Gastrin II von ca. 58 % bei der Inkubation von 180 Minuten - wobei der partikelfreie Überstand vorher für 60 Minuten bei 60°C hitzeinaktiviert wird - und
- d: eine Inaktivierung des Gastrin II von ca. 58 % bei der Inkubation von 180 Minuten - aber nur mit 0,5 ml partikelfreiem Überstand aus Rattenleberhomogenat -.

0,5 ml partikelfreier Überstand aus Rattenleberhomogenat besitzt nicht die Inaktivierungspotenz wie 1,5 ml (vgl. Fall d mit Fall b).

Im zellfreien Überstand aus Rattenleberhomogenat steckt eine Inaktivierungspotenz bei größtenteils analogen, nur in Abhängigkeit von der Menge unterschiedenen, Versuchsbedingungen.

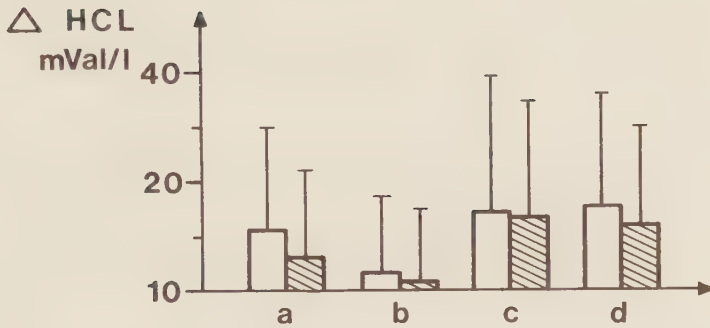


Abb. 5

Inaktivierung von Gastrin II durch partikelfreie Überstände aus Rattenleberhomogenat bei Ratten mit akuter transduodeno-gastrischer Fistel

Zeichenerklärung:

weißer Block = Titration bei pH 3,5 (freie HCL),

schraffierter Block = Titration bei pH 7,0 (totale HCL).

3. 4. 6. Die Inaktivierung von Gastrin II durch partikelfreie Überstände aus Rinderleberhomogenat

10 µg Gastrin werden in dieser Versuchsserie mit 1,5 ml partikelfreien Überständen aus Rinderleberhomogenat für 180 Minuten inkubiert.

Beim Vergleich der erhaltenen Werte mit denen der Dosis-Wirkungskurve von Gastrin II, resp. den Werten der Gruppe mit 10 µg Stimulierung, ergibt sich folgendes:

- a: eine Inaktivierung des Gastrin II von ca. 64 % bei der Inkubation von 180 Minuten, und
- b: eine Inaktivierung des Gastrin II von ca. 33 % bei der Inkubation von 180 Minuten - wobei der partikelfreie Überstand für 60 Minuten bei 60°C hitzeinaktiviert wird -,
- c: während von einer Inaktivierung des Gastrin II nicht gesprochen werden kann bei der Inkubation von 180 Minuten - wobei der partikelfreie Überstand aus Rinderleberhomogenat zweimal zentrifugiert und bei 60°C zweimal hitzeinaktiviert wird -.

Im Gegenteil zeigt sich hier eine leichte Steigerung der freien und totalen HCl-Konzentration gegenüber der Dosis-Wirkungskurve von Gastrin II. Diese Steigerung ist nicht signifikant.

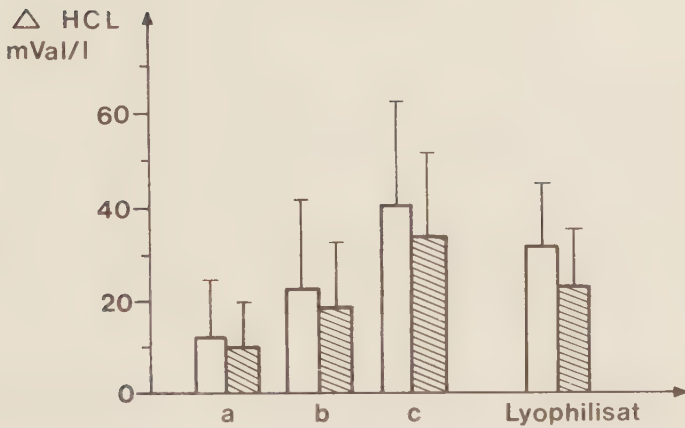


Abb. 6

Inaktivierung von Gastrin II durch partikelfreie Überstände aus Rinderleberhomogenat bei Ratten mit akuter transduodeno-gastrischer Fistel

Zeichenerklärung:

weißer Block = Titration bei pH 3,5 (freie HCL),
 schraffierter Block = Titration bei pH 7,0 (totale HCL).

3. 4. 7. Die Inaktivierung von Gastrin II durch Lyophilisat aus partikelfreien Überständen aus Rinderleberhomogenat

Die sich ergebenden Werte für die freie und totale HCl-Konzentration sind fast identisch mit denen der entsprechenden Gruppe der Dosis-Wirkungskurve von Gastrin II. Entsprechend ist die Gruppe mit einem Stimulans von 10 µg Gastrin II.

Das Lyophilisat aus partikelfreien Überständen aus Rinderleberhomogenat ist nicht mehr in der Lage, Gastrin II zu inaktivieren, denn die Enzymsysteme sind beim Lyophilisieren zerstört worden.

Die Werte dieses Versuches sind in der Kurve "Inaktivierung von Gastrin II durch partikelfreie Überstände aus Rinderleberhomogenat" S. 31 , Abb. 6 graphisch dargestellt.

4. 0. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

4. 1. Die Inaktivierung und der Abbau von Pentagastrin und Gastrin II

Mit der transduodeno-gastrischen Fistel (nach BONFILS, ROSSI und LAMBLING, 1958) wurden bisher nur Tests von Urin auf säureproduzierende Stimulantien unternommen (BONFILS, ROSSI und LAMBLING, 1958; BADER, LAUDAT, DUBRASQUET und LAMBLING, 1963; LAMBLING, BONFILS, BADER und DUBRASQUET, 1965; BADER und BONFILS, 1969), aber noch keine Versuche, die die Stimulation durch Pentagastrin und Gastrin betrafen. In den hier durchgeführten Versuchen zeigt sich, daß partikelfreie Überstände aus Leberhomogenaten der Ratte und des Rindes Gastrin II und Pentagastrin zu inaktivieren vermögen.

Diese Inaktivierung durch partikelfreie Überstände aus Ratten- und Rinderleberhomogenaten ist abhängig von der Inkubationsdauer, wobei deutlich hervortritt, daß Pentagastrin schneller inaktiviert wird als Gastrin II.

Andererseits stellten Versuche, bei denen nur mit Pentagastrin oder Gastrin II stimuliert wurde, dar, daß Gastrin eine doppelt so große Stimulation erzeugt wie Pentagastrin, d. h. das Heptadekapeptid Gastrin ist seinem Wirkungsanalogon, dem Pentapeptid Pentagastrin, in jeder Beziehung eindeutig überlegen.

Die inaktivierenden Eigenschaften der partikelfreien Überstände aus Leberhomogenaten werden durch Erhitzen auf 60°C bei einer Stunde Dauer zerstört. Offensichtlich sind aber beim Erhitzen auf 60°C und einer Stunde Dauer noch nicht alle Enzymsysteme vollständig zerstört, denn das zweimalige Erhitzen und das zweimalige Zentrifugieren der partikelfreien Überstände hat zur Folge, daß das Gastrin in diesem Fall eine höhere Stimulation der Magensäureproduktion ergibt als beim einmaligen, einstündigen Erhitzen auf 60°C. Diese Befunde

werden durch die Ergebnisse der Inaktivierung von Gastrin II durch Lyophilisat aus partikelfreien Überständen aus Rinderleberhomogenat gestützt. Auch das Lyophilisat ist nicht mehr in der Lage, Gastrin II zu inaktivieren, da beim Lyophilisieren die Enzymsysteme des zellfreien Überstandes zerstört werden.

Die Hitzeinaktivierung der partikelfreien Überstände aus Leberhomogenaten hebt ihre Inaktivierungsfähigkeit gegenüber Gastrin II bis zu 90% - wobei der Zeitfaktor der Hitzeinaktivierung eine nicht zu vernachlässigende und nicht zu übersehende Rolle spielt - und gegenüber Pentagastrin vollständig (100 %) auf.

Die Abhängigkeit der Inaktivierung von der Inkubationszeit, von der Menge des eingesetzten Materials und die Hitzeinaktivierbarkeit der partikelfreien Überstände aus Leberhomogenaten lassen auf eine Beteiligung enzymatischer Prozesse schließen.

Die Inaktivierung des Gastrin II durch zellfreie Überstände aus Leberhomogenaten stimmt mit den von BEGER, WITTE, MEVES und KRAAS (1970) erhobenen und unten angeführten Befunden überein.

Aus der Tatsache, daß partikelfreie Überstände aus Lebergewebehomogenaten Gastrin zu inaktivieren vermögen, kann noch nicht auf eine unter physiologischen Bedingungen stattfindende Inaktivierung geschlossen werden. Doch muß der Leber eine beachtliche Rolle im Katabolismus des Hormons Gastrin zugemessen werden, da intraportal appliziertes Gastrin II zu 37 % inaktiviert wird und da in der Lebervene ein Defizit von 40 % Gastrin gegenüber der Pfortader herrscht (McGUIGAN, JAFFE und NEWTON, 1970).

4. 2. Vergleich der Perfusionsversuche

Frühzeitig wurde an eine Inaktivierung des Gastrins in der Leber gedacht, da das im Gastrointestinaltrakt gebildete Gastrin vor seiner Wirkung an der Fundusschleimhaut des Magens die Leber passieren muß.

Eine Minderung der Säurestimulation durch portale Gastrininfusionen

gegenüber einer venösen Infusion von Gastrin wurde von GILLESPIE und GROSSMAN (1962) und LICK, WELSCH, HART, BRÜCKNER, BALSER und GÜRTNER (1967) nicht festgestellt.

Das mag unter Umständen daran liegen, daß die beiden erwähnten Experimentiergruppen ungereinigte Gastrinpräparate verwendeten.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen die Aussagen von THOMPSON, REEDER, DAVIDSON, CHARTERS, BRÜCKNER, LEMMI und MILLER (1969), die - bei Hunden mit Heidenhain-Pouchs - nach intraportaler Infusion von synthetischem Gastrin I eine 48 %ige Inaktivierung des Gastrins nachwiesen.

Ebenso ergaben die Versuche, die BEGER, WITTE, MEVES und KRAAS (1970) durchführten, daß das durch den N-terminalen Pyroglutamylrest vor dem Angriff von Aminopeptidasen geschützte Gastrin II vom Schwein nach intraportaler Applikation beim Menschen eine, gegenüber intravenöser Gabe um 37 % reduzierte biologische Aktivität, bezogen auf die Säuresekretion des Magens, zeigte.

Bei radioimmunologischen Messungen des endogenen Gastrinspiegels in der Pfortader und der Lebervene stellten McGUIGAN, JAFFE und NEWTON (1970) fest, daß der Gastringehalt in der Lebervene um 40 % niedriger ist. Sie führten dieses Ergebnis auf die Beimischung arteriellen Blutes mit geringerem Gastringehalt zurück.

Der Wirkungsverlust von Pentagastrin nach einer Leberpassage ist den drei letztgenannten Ergebnissen gegenüber noch erheblicher (LICK, WELSCH, HART, BRÜCKNER, BALSER und GÜRTNER, 1967; THOMPSON, REEDER, DAVIDSON, CHARTERS, BRÜCKNER, LEMMI und MILLER, 1969).

Die zitierten Befunde erlauben es nicht eindeutig, eine Inaktivierung des Hormons Gastrin und des synthetischen Stoffes Pentagastrin in der Leber als gesichert anzusehen. Es käme auch folgender Mechanismus in Frage:

Die Leber retiniert die Stimulantien, um sie später über einen längeren Zeitraum und in minimalen und nicht erfaßbaren Dosen freizusetzen. 35 -

LASTER und WALSH (1968) wiesen nach, daß die Inkubation von Homogenaten verschiedener Rattengewebe mit Pentagastrin eine Ammoniakabspaltung erzielt, eine hydrolytische Abspaltung der C-terminalen Amidgruppe des Pentapeptids. Die Inaktivierung von Pentagastrin konnte dann im biologischen Test durch Inkubation mit partikelfreien Überständen aus Leberhomogenaten nachgewiesen werden (SEELIG, LINTHE, LÜDCKE, PLEWE, MÜLLER, WÜSTLING und KESSLER, 1970; ISHIMORI, NEMOTO, SHIMOJAMA, und JAMAGATA, 1971), ebenso die Hydrolyse der C-terminalen Amidgruppe durch biochemische Untersuchungen (SEELIG, 1971; TEMPERLEY, STAGG und WYLLIE, 1971). Für Pentagastrin kann somit eine Inaktivierung in der gesunden Leber als gesichert angenommen werden.

Bei der Inaktivierung durch partikelfreie Überstände aus Lebergewebshomogenaten stellt das Heptadekapeptid Gastrin keinen Einzelfall im Stoffwechsel der Peptidhormone dar. Doch muß für jedes Peptidhormon ein eigenständiger, durch die Struktur bedingter, Katabolismus diskutiert werden. Die Inaktivierung und der Abbau des Heptadekapeptids Gastrin geschehen in der Leber (und in der Niere) durch eine Amidase bei einem pH-Optimum von 6,4, wobei es zu einer primären Hydrolyse der C-terminalen Amidgruppe und nachfolgender Spaltung des Moleküls in niedermolekulare Bruchstücke kommt.

Die beiden Organe bauen Gastrin etwa gleich schnell ab (SEELIG, 1971; 1971 a).

Eine Leberschädigung beeinträchtigt die Inaktivierung des Hormons Gastrin. Beim Leberzirrhotiker fand BEGER (1971) eine gegenüber Personen mit gesunder Leber verminderte Inaktivierung von Schweinegastrin. Ebenso ergab die intraportale Infusion von Tetragastrin bei Ratten mit tetrachlorkohlenstoffgeschädigter Leber eine gegenüber gesunden Tieren erniedrigte Inaktivierung (ISHIMORI, NEMOTO, SHIMOJAMA und JAMAGATA, 1971).

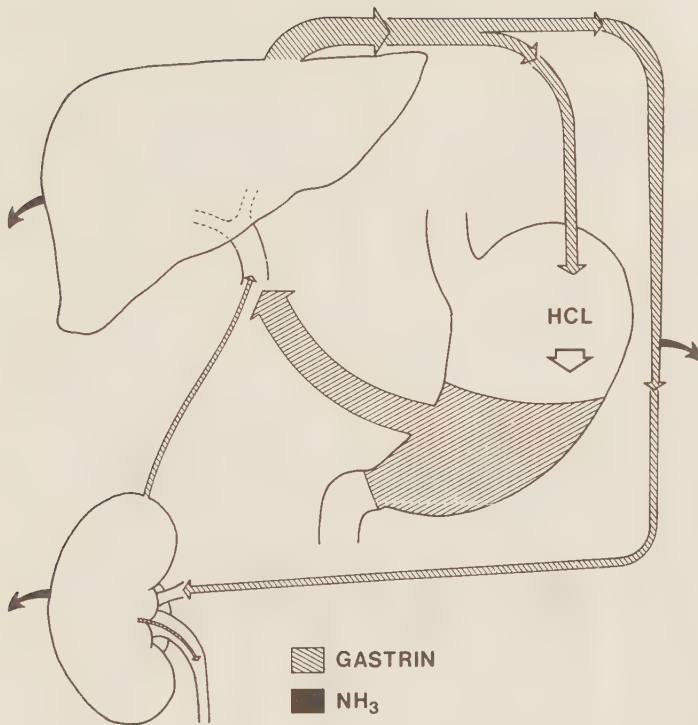


Abb. 7

Schema des Gastrin-Kreislaufes

Eine Übersicht über die Bildung, die Inaktivierung, den Abbau und die Ausscheidung des Hormons und seiner Abbauprodukte.

EINFLUSS DER LEBER AUF DIE GASTRINAKTIVITÄT

Vergleich der HCl-Sekretion bei intraportaler gegenüber
intravenöser Infusion

Spezies	Dosis µg/kg/h	% Inaktivierung	Methode	Autor
Hund	unreines Gastrin	0	Heidenhain- Pouch	GILLESPIE et al. (1962)
Hund	Gastrin LEO	0	Heidenhain- Pouch	LICK et al. (1967)
Hund	1,25	22 (nicht signifikant)	Magenfistel	THOMPSON et al. (1969)
Hund	1,25	48 (signifikant)	Heidenhain- Pouch	THOMPSON et al. (1969)
Hund	2,00	0	Magenper- fusion	TEMPERLEY et al. (1971)
Mensch	2,00	40 (signifikant)	Magensonde	BEGER (1971)

4. 3. Vergleich der eigenen Ergebnisse

4. 3. 1. Vergleich der Pentagastrin- und der Gastrin II-Dosis-Wirkungskurven

Ein Vergleich der Pentagastrin- und der Gastrin II-Dosis-Wirkungskurven zeigt eindeutig, daß Gastrin II in den Versuchen - bezogen auf äquivalente Mengen - eine doppelt so große Stimulation erzeugt wie Pentagastrin.

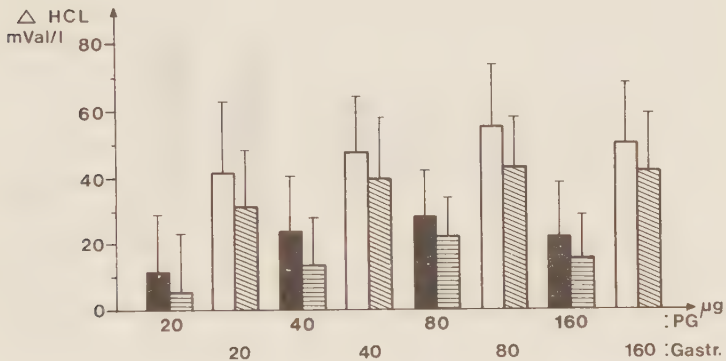


Abb. 8

Zeichenerklärung:

Pentagastrin - schwarzer Block = Titration bei pH 3,5 (freie HCl),
 waagrecht schraffierter Block = Titration bei pH 7,0
 (totale HCl),
 Gastrin - weißer Block = Titration bei pH 3,5 (freie HCl),
 diagonal schraffierter Block = Titration bei pH 7,0
 (totale HCl).

4. 3. 2. Vergleich der Ratten- und der Rinderleberhomogenat-Kurven

Ein Vergleich der Ratten- und Rinderleberhomogenatkurven zeigt deutlich, daß - bei sonst analogen Voraussetzungen - die Inaktivierungspotenz der Rattenleber größer ist als die der Rinderleber.

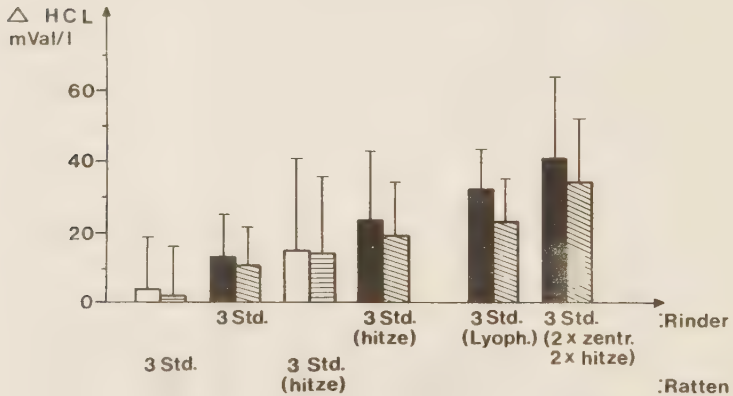


Abb. 9

Zeichenerklärung:

Rattenleber - weißer Block = Titration bei pH 3,5 (freie HCl),
 waagerecht schraffierter Block = Titration bei pH 7,0
 (totale HCl),
 Rinderleber - schwarzer Block = Titration bei pH 3,5 (freie HCl),
 diagonal schraffierter Block = Titration bei pH 7,0
 (totale HCl).

5. 0. ZUSAMMENFASSUNG

Gastrin, im Antrum des Magens gebildet, gelangt auf humoralem Weg und nach Passage der Leber zum Fundus des Magens und regt hier die Belegzellen zur Salzsäureproduktion an.

In den beschriebenen Versuchen wird gezeigt, daß das Hormon Gastrin - und sein Wirkungsanalogon, das synthetische Pentagastrin - durch partikelfreie Überstände aus Leberhomogenaten der Ratte und des Rindes inaktiviert wird.

Die Inaktivierung des Hormons ist abhängig von der Inkubationszeit und von der Menge des Materials, mit dem es zusammen inkubiert wird.

Während Gastrin II nur bis zu 90 % durch die partikelfreien Überstände aus Leberhomogenaten inaktiviert wird, kann mit der gleichen Menge des Materials die Wirkung des Pentagastrins vollständig aufgehoben werden.

Gastrin II erzeugt bei einem in vivo-Versuch als alleiniger Stimulus eine doppelt so große HCl-Konzentration wie Pentagastrin. Pentagastrin wird beim Inkubieren mit partikelfreien Überständen aus Leberhomogenaten doppelt so schnell inaktiviert wie Gastrin.

Der inhibitorische Effekt der partikelfreien Überstände aus Leberhomogenaten auf das Gastrin- resp. Pentagastrinmolekül kann durch eine Hitzeinaktivierung der zellfreien Überstände eingeschränkt bzw. aufgehoben werden, da die Enzymsysteme bei der zeitabhängigen Hitzeinaktivierung zerstört werden.

6. 0. ANHANG

Tabellen zu den Versuchen 3. 4. 1. bis 3. 4. 7.

Versuch Nr. 2

Pentagastrin-Dosis-Wirkungskurve

20 µg

		pH 3,5	pH 7,0
1. Konz. HCl_1	(mVal/l)	50,00 $\pm$ 21,65	69,64 $\pm$ 15,37
2. Δ Konz. HCl_1	(mVal/l)	+ 11,45 $\pm$ 18,36	+ 5,65 $\pm$ 17,54
3. HCl-Sekretion	(mVal/3h)		
4. Δ HCl-Sekretion	(mVal/3h)	+ 0,070 $\pm$ 0,115	+ 0,072 $\pm$ 0,141
5. $\text{Vol}_1 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	2,77 $\pm$ 1,42	
6. $\text{Vol}_2 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	3,33 $\pm$ 1,57	
7. $\Delta \text{Vol}_{1/2}$	(ml)	+ 0,46 $\pm$ 1,3	
8. Tiergewicht	(g)	284,85 $\pm$ 17,61	
9. Anzahl d. Tiere	N	14	

Tab. 1

Versuch Nr. 2

Pentagastrin-Dosis-Wirkungskurve

40 μ g

		pH 3,5	pH 7,0
1. Konz. HCl ₁	(mVal/l)	38,16 $\pm$ 21,61	62,43 $\pm$ 18,06
2. Δ Konz. HCl ₁	(mVal/l)	+ 23,50 $\pm$ 16,71	+ 13,14 $\pm$ 14,43
3. HCl-Sekretion	(mVal/3h)		
4. Δ HCl-Sekretion	(mVal/3h)	+ 0,066 $\pm$ 0,063	+ 0,036 $\pm$ 0,079
5. Vol ₁ log $\bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	2,70 $\pm$ 1,52	
6. Vol ₂ log $\bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	3,00 $\pm$ 1,29	
7. Δ Vol _{1/2}	(ml)	+ 0,06 $\pm$ 0,88	
8. Tiergewicht	(g)	288,81 $\pm$ 42,80	
9. Anzahl d. Tiere	N	16	

Tab. 2

Versuch 2

Pentagastrin-Dosis-Wirkungskurve

80 μ g

		pH 3,5	pH 7,0
1. Konz. HCl ₁	(mVal/l)	35,95 $\pm$ 22,31	55,29 $\pm$ 19,13
2. Δ Konz. HCl ₁	(mVal/l)	+ 27,43 $\pm$ 13,96	+ 21,33 $\pm$ 11,96
3. HCl-Sekretion	(mVal/3h)		
4. Δ HCl-Sekretion	(mVal/3h)	+ 0,119 $\pm$ 0,080	+ 0,098 $\pm$ 0,086
5. Vol ₁ log $\bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	3,43 $\pm$ 1,40	
6. Vol ₂ log $\bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	3,60 $\pm$ 1,38	
7. Δ Vol _{1/2}	(ml)	+ 0,13 $\pm$ 1,62	
8. Tiergewicht	(g)	254,18 $\pm$ 37,06	
9. Anzahl d. Tiere	N	16	

Tab. 3

Versuch Nr. 2

Pentagastrin-Dosis-Wirkungskurve

160 μ g

		pH 3,5	pH 7,0
1. Konz. HCl_1	(mVal/l)	48,79 $\pm$ 26,98	69,42 $\pm$ 22,44
2. Δ Konz. HCl_1	(mVal/l)	+ 21,02 $\pm$ 18,03	+ 14,04 $\pm$ 15,21
3. HCl-Sekretion	(mVal/3h)		
4. Δ HCl-Sekretion	(mVal/3h)	+ 0,022 $\pm$ 0,165	- 0,001 $\pm$ 0,181
5. $\text{Vol}_1 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	3,11 $\pm$	1,65
6. $\text{Vol}_2 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	2,92 $\pm$	1,46
7. $\Delta \text{Vol}_{1/2}$	(ml)	-0,38 $\pm$	1,73
8. Tiergewicht	(g)	255,70 $\pm$	38,20
9. Anzahl d. Tiere	N		38

Tab. 4

Versuch Nr. 2

Pentagastrin-Dosis-Wirkungskurve

320 μ g

		pH 3,5	pH 7,0
1. Konz. HCl_1	(mVal/l)	49,47 $\pm$ 22,57	65,45 $\pm$ 17,04
2. Δ Konz. HCl_1	(mVal/l)	+ 27,97 $\pm$ 17,76	+ 22,92 $\pm$ 13,58
3. HCl-Sekretion	(mVal/3h)		
4. Δ HCl-Sekretion	(mVal/3h)	+ 0,106 $\pm$ 0,071	+ 0,095 $\pm$ 0,071
5. $\text{Vol}_1 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	3,11 $\pm$	1,55
6. $\text{Vol}_2 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	3,58 $\pm$	1,30
7. $\Delta \text{Vol}_{1/2}$	(ml)	+ 0,30 $\pm$	0,88
8. Tiergewicht	(g)	270,35 $\pm$	25,70
9. Anzahl d. Tiere	N		15

Tab. 5

Versuch Nr. 2

Pentagastrin-Dosis-Wirkungskurve

620 μ g

		pH 3,5	pH 7,0
1. Konz. HCl ₁	(mVal/l)	34,69 $\pm$ 14,59	58,60 $\pm$ 14,52
2. Δ Konz. HCl ₁	(mVal/l)	+ 39,40 $\pm$ 19,37	+ 31,04 $\pm$ 17,21
3. HCl-Sekretion	(mVal/3h)		
4. Δ HCl-Sekretion	(mVal/3h)	+ 0,195 $\pm$ 0,113	+ 0,186 $\pm$ 0,134
5. Vol ₁ log $\bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	2,86 $\pm$	1,65
6. Vol ₂ log $\bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	3,91 $\pm$	1,25
7. Δ Vol _{1/2}	(ml)	+ 0,87 $\pm$	1,34
8. Tiergewicht	(g)	280,30 $\pm$	19,65
9. Anzahl d. Tiere	N		10

Tab. 6

Versuch Nr. 3

Inaktivierung von Pentagastrin durch partikelfreie Überstände aus
Rattenleberhomogenat

Fall a

		pH 3,5	pH 7,0
1. Konz. HCl_1	(mVal/l)	$19,14 \pm 8,60$	$34,66 \pm 14,17$
2. Δ Konz. HCl_1	(mVal/l)	$+ 2,24 \pm 12,23$	$+ 3,79 \pm 15,88$
3. HCl-Sekretion	(mVal/3h)	$0,064 \pm 0,038$	$0,113 \pm 0,055$
4. Δ HCl-Sekretion	(mVal/3h)	$- 0,019 \pm 0,065$	$- 0,034 \pm 0,102$
5. $\text{Vol}_1 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	$3,20 \pm 1,83$	
6. $\text{Vol}_2 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	$1,69 \pm 1,79$	
7. $\Delta \text{Vol}_{1/2}$	(ml)	$- 1,63 \pm 3,33$	
8. Tiergewicht	(g)	$351,69 \pm 56,75$	
9. Anzahl d. Tiere	N	13	

Tab. 7

Versuch Nr. 4

Gastrin II-Dosis-Wirkungskurve

10 µg

		pH 3,5	pH 7,0
1. Konz. HCl ₁	(mVal/l)	43,07 ± 17,90	63,84 ± 18,06
2. ΔKonz. HCl ₁	(mVal/l)	+ 32,52 ± 16,08	+ 24,98 ± 13,75
3. HCl-Sekretion	(mVal/3h)	0,153 ± 0,101	0,225 ± 0,136
4. ΔHCl-Sekretion	(mVal/3h)	0,180 ± 0,173	0,162 ± 0,191
5. Vol ₁ log $\bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	3,16 ± 1,11	
6. Vol ₁ log $\bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	4,12 ± 1,29	
7. ΔVol _{1/2}	(ml)	+ 0,80 ± 1,78	
8. Tiergewicht	(g)	343,50 ± 40,40	
9. Anzahl d. Tiere	N	18	

Tab. 8

Versuch Nr. 4

Gastrin II-Dosis-Wirkungskurve

20 µg

		pH 3,5	pH 7,0
1. Konz. HCl ₁	(mVal/l)	42,96 ± 23,83	63,50 ± 20,00
2. ΔKonz. HCl ₁	(mVal/l)	+ 41,48 ± 20,89	+ 31,55 ± 16,95
3. HCl-Sekretion	(mVal/3h)	0,140 ± 0,151	0,193 ± 0,158
4. ΔHCl-Sekretion	(mVal/3h)	0,127 ± 0,142	0,105 ± 0,151
5. Vol ₁ log $\bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	2,51 ± 1,56	
6. Vol ₂ log $\bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	2,96 ± 1,39	
7. ΔVol _{1/2}	(ml)	0,34 ± 1,35	
8. Tiergewicht	(g)	225,50 ± 87,05	
9. Anzahl d. Tiere	N	17	

Tab. 9

Versuch Nr. 4

Gastrin II-Dosis-Wirkungskurve

40 µg

		pH 3,5	pH 7,0
1. Konz. HCl_1	(mVal/l)	$60,18 \pm 22,79$	$76,45 \pm 22,03$
2. Δ Konz. HCl_1	(mVal/l)	$+ 47,31 \pm 17,57$	$+ 39,20 \pm 18,25$
3. HCl-Sekretion	(mVal/3h)	$0,308 \pm 0,176$	$0,386 \pm 0,195$
4. Δ HCl-Sekretion	(mVal/3h)	$+ 0,275 \pm 0,210$	$0,285 \pm 0,145$
5. $\text{Vol}_1 \log \bar{x} + s_1$	(ml/3h)	$4,60 \pm 1,63$	
6. $\text{Vol}_2 \log \bar{x} + s_1$	(ml/3h)	$5,54 \pm 1,34$	
7. $\Delta \text{Vol}_{1/2}$	(ml)	$+ 0,70 \pm 1,70$	
8. Tiergewicht	(g)	$246,50 \pm 89,80$	
9. Anzahl d. Tiere	N	18	

Tab. 10

Versuch Nr. 4

Gastrin II-Dosis-Wirkungskurve

80 µg

		pH 3,5	pH 7,0
1. Konz. HCl_1	(mVal/l)	$48,55 \pm 24,13$	$69,67 \pm 18,87$
2. Δ Konz. HCl_1	(mVal/l)	$+ 54,17 \pm 18,66$	$42,47 \pm 15,00$
3. HCl-Sekretion	(mVal/3h)	$0,167 \pm 0,182$	$0,216 \pm 0,190$
4. Δ HCl-Sekretion	(mVal/3h)	$+ 0,401 \pm 0,158$	$+ 0,401 \pm 0,163$
5. $\text{Vol}_1 \bar{x} + s_1$	(ml/3h)	$2,43 \pm 1,86$	
6. $\text{Vol}_2 \bar{x} + s_1$	(ml/3h)	$5,16 \pm 1,47$	
7. $\Delta \text{Vol}_{1/2}$	(ml)	$+ 2,50 \pm 1,49$	
8. Tiergewicht	(g)	$303,40 \pm 34,70$	
9. Anzahl d. Tiere	N	19	

Tab. 11

Versuch Nr. 4

Gastrin II-Dosis-Wirkungskurve

160 µg

		pH 3,5	pH 7,0
1. Konz. HCl_1	(mVal/l)	44,54 $\pm$ 15,21	61,31 $\pm$ 13,92
2. Δ Konz. HCl_1	(mVal/l)	+ 48,66 $\pm$ 19,05	+ 40,69 $\pm$ 17,31
3. HCl -Sekretion	(mVal/3h)	0,142 $\pm$ 0,086	0,193 $\pm$ 0,098
4. ΔHCl -Sekretion	(mVal/3h)	+ 0,281 $\pm$ 0,167	+ 0,266 $\pm$ 0,164
5. $\text{Vol}_1 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	2,86 $\pm$	1,51
6. $\text{Vol}_2 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	4,22 $\pm$	1,33
7. $\Delta\text{Vol}_{1/2}$	(ml)	+ 1,27 $\pm$	1,44
8. Tiergewicht	(g)	208,10 $\pm$	36,40
9. Anzahl d. Tiere	N		20

Tab. 12

Versuch Nr. 5

Inaktivierung von Gastrin II durch partikelfreie Überstände aus

Rattenleberhomogenat

Fall a

		pH 3,5	pH 7,0
1. Konz. HCl_1	(mVal/l)	$30,35 \pm 18,55$	$51,85 \pm 17,01$
2. Δ Konz. HCl_1	(mVal/l)	$+ 11,15 \pm 19,17$	$+ 6,89 \pm 14,76$
3. HCl-Sekretion	(mVal/3h)	$0,110 \pm 0,093$	$0,181 \pm 0,118$
4. Δ HCl-Sekretion	(mVal/3h)	$- 0,008 \pm 0,113$	$- 0,037 \pm 0,136$
5. $\text{Vol}_1 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	$3,03 \pm$	$1,70$
6. $\text{Vol}_2 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	$2,26 \pm$	$1,50$
7. $\Delta \text{Vol}_{1/2}$	(ml)	$- 1,10 \pm$	$2,56$
8. Tiergewicht	(g)	$249,00 \pm$	$34,00$
9. Anzahl d. Tiere	N		13

Tab. 13

Versuch Nr. 5

Inaktivierung von Gastrin II durch partikelfreie Überstände aus
Rattenleberhomogenat

Fall b

		pH 3,5	pH 7,0
1. Konz. HCl_1	(mVal/l)	41,57 $\pm$ 22,55	58,90 $\pm$ 20,35
2. Δ Konz. HCl_1	(mVal/l)	+ 3,41 $\pm$ 13,97	+ 1,37 $\pm$ 14,06
3. HCl-Sekretion	(mVal/3h)	0,145 $\pm$ 0,133	0,196 $\pm$ 0,141
4. Δ HCl-Sekretion	(mVal/3h)	- 0,041 $\pm$ 0,098	- 0,059 $\pm$ 0,109
5. $\text{Vol}_1 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	2,82 $\pm$	1,58
6. $\text{Vol}_1 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	2,16 $\pm$	1,38
7. $\Delta \text{Vol}_{1/2}$	(ml)	- 0,83 $\pm$	1,05
8. Tiergewicht	(g)	200,53 $\pm$	19,44
9. Anzahl d. Tiere	N		15

Tab. 14

Versuch Nr. 5

Inaktivierung von Gastrin II durch partikelfreie Überstände aus
Rattenleberhomogenat

Fall c

		pH 3,5	pH 7,0
1. Konz. HCl_1	(mVal/l)	35,52 $\pm$ 13,36	53,79 $\pm$ 13,52
2. Δ Konz. HCl_1	(mVal/l)	14,22 $\pm$ 25,47	13,59 $\pm$ 21,36
3. HCl-Sekretion	(mVal/3h)	0,164 $\pm$ 0,132	0,233 $\pm$ 0,163
4. Δ HCl-Sekretion	(mVal/3h)	- 0,040 $\pm$ 0,154	- 0,074 $\pm$ 0,179
5. $\text{Vol}_1 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	3,64 $\pm$ 1,94	
6. $\text{Vol}_2 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	2,22 $\pm$ 1,56	
7. $\Delta \text{Vol}_{1/2}$	(ml)	- 1,46 $\pm$ 1,88	
8. Tiergewicht	(g)	221,46 $\pm$ 15,11	
9. Anzahl d. Tiere	N	13	

Tab. 15

Versuch Nr. 5

Inaktivierung von Gastrin II durch partikelfreie Überstände aus
Rattenleberhomogenat

Fall d

		pH 3,5	pH 7,0
1. Konz. HCl_1	(mVal/l)	40,57 $\pm$ 15,58	59,88 $\pm$ 14,78
2. Δ Konz. HCl_1	(mVal/l)	+ 14,83 $\pm$ 21,11	+ 11,70 $\pm$ 17,84
3. HCl-Sekretion	(mVal/3h)	0,139 $\pm$ 0,118	0,196 $\pm$ 0,133
4. Δ HCl-Sekretion	(mVal/3h)	- 0,003 $\pm$ 0,125	- 0,021 $\pm$ 0,136
5. $\text{Vol}_1 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	2,78 $\pm$	1,66
6. $\text{Vol}_2 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	2,26 $\pm$	1,44
7. $\Delta \text{Vol}_{1/2}$	(ml)	- 0,74 $\pm$	1,58
8. Tiergewicht	(g)	216,00 $\pm$	24,00
9. Anzahl d. Tiere	N	20	

Tab. 16

Versuch Nr. 6

Inaktivierung von Gastrin II durch partikelfreie Überstände aus

Rinderleberhomogenat

Fall a

		pH 3,5	pH 7,0
1. Konz. HCl_1	(mVal/l)	41,91 $\pm$ 22,60	60,06 $\pm$ 19,93
2. Δ Konz. HCl_1	(mVal/l)	+ 12,28 $\pm$ 11,85	+ 9,98 $\pm$ 10,57
3. HCl-Sekretion	(mVal/3h)	0,157 $\pm$ 0,118	0,216 $\pm$ 0,139
4. Δ HCl-Sekretion	(mVal/3h)	+ 0,003 $\pm$ 0,093	- 0,013 $\pm$ 0,116
5. $\text{Vol}_1 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	2,98 $\pm$	1,71
6. $\text{Vol}_2 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	2,68 $\pm$	1,34
7. $\Delta \text{Vol}_{1/2}$	(ml)	- 0,56 $\pm$	1,41
8. Tiergewicht	(g)	221,25 $\pm$	25,90
9. Anzahl d. Tiere	N		8

Tab. 17

Versuch Nr. 6

Inaktivierung von Gastrin II durch partikelfreie Überstände aus
Rinderleberhomogenat

Fall b

		pH 3,5	pH 7,0
1. Konz. HCl_1	(mVal/l)	$45,98 \pm 20,37$	$63,75 \pm 15,87$
2. Δ Konz. HCl_1	(mVal/l)	$+ 22,85 \pm 18,94$	$+ 18,17 \pm 14,93$
3. HCl-Sekretion	(mVal/3h)	$0,0229 \pm 0,222$	$0,306 \pm 0,243$
4. Δ HCl-Sekretion	(mVal/3h)	$- 0,005 \pm 0,147$	$- 0,039 \pm 0,169$
5. $\text{Vol}_1 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	$3,95 \pm$	$1,74$
6. $\text{Vol}_2 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	$3,16 \pm$	$1,36$
7. $\Delta \text{Vol}_{1/2}$	(ml)	$- 1,23 \pm$	$1,86$
8. Tiergewicht	(g)	$228,70 \pm$	$17,65$
9. Anzahl d. Tiere	N		10

Tab. 18

Versuch Nr. 6

Inaktivierung von Gastrin II durch partikelfreie Überstände aus

Rinderleberhomogenat

Fall c

		pH 3,5	pH 7,0
1. Konz. HCl_1	(mVal/l)	$44,19 \pm 19,20$	$61,85 \pm 15,79$
2. Δ Konz. HCl_1	(mVal/l)	$+ 39,50 \pm 22,59$	$+ 33,07 \pm 17,97$
3. HCl -Sekretion	(mVal/3h)	$0,149 \pm 0,131$	$0,198 \pm 0,145$
4. ΔHCl -Sekretion	(mVal/3h)	$+ 0,139 \pm 0,161$	$+ 0,125 \pm 0,168$
5. $\text{Vol}_1 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	2,60	$\pm 1,75$
6. $\text{Vol}_2 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	3,11	$\pm 1,51$
7. $\Delta\text{Vol}_{1/2}$	(ml)	$+ 0,32$	$\pm 1,75$
8. Tiergewicht	(g)	$224,26$	$\pm 29,38$
9. Anzahl d. Tiere	N		19

Tab. 19

Versuch Nr. 7

Inaktivierung von Gastrin II durch Lyophilisat aus partikelfreien
Überständen aus Rinderleberhomogenat

		pH 3,5	pH 7,0
1. Konz. HCl_1	(mVal/l)	$46,48 \pm 28,15$	$69,33 \pm 21,68$
2. Δ Konz. HCl_1	(mVal/l)	$+ 30,53 \pm 13,41$	$+ 21,97 \pm 11,85$
3. HCl -Sekretion	(mVal/3h)	$0,127 \pm 0,106$	$0,177 \pm 0,103$
4. ΔHCl -Sekretion	(mVal/3h)	$+ 0,144 \pm 0,146$	$+ 0,140 \pm 0,168$
5. $\text{Vol}_1 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	$2,25 \pm$	$1,46$
6. $\text{Vol}_2 \log \bar{x} \pm s_1$	(ml/3h)	$2,81 \pm$	$1,72$
7. $\Delta\text{Vol}_{1/2}$	(ml)	$+ 0,84 \pm$	$1,38$
8. Tiergewicht	(g)	$228,00 \pm$	$15,06$
9. Anzahl d. Tiere	N		14

Tab. 20

7. 0. LITERATURVERZEICHNIS .

1. ACCARY, J. P. , Etudes sur la gastrine synthétique
SIZONENKO, P. C. , radioactive (^{131}I ou ^{125}I) injectée
DUBRASQUET, M. par voie intraveineuse chez le rat
und BONFILS, S. C. R. Soc. Biol. 163, 2538 (1970)

2. BADER, J. P. und Biological diagnosis of the Zollinger-
BONFILS, S. Ellison syndrome
In: DEMLING, L. und OTTENJANN, R. ,
Hrsg.
Non-Insulin producing tumors of the
pancreas
Georg Thieme, Stuttgart (1969)
p. 41 - 46

3. BADER, J. P. , Le pouvoir gastro-sécrétagogue des
BONFILS, S. , urines dans le syndrome de Zollinger-
LAUDAT, Ph. , Ellison
DUBRASQUET, M. Rev. Int. Hepat. XVI, 3, 723 (1966)
und LAMBLING, A.

4. BADER, J. P. , Pourvoir sécrétagogue (P. S. U.)
LAUDAT, Ph. , d'une fraction d'urines humaines
DUBRASQUET, M. , vis-à-vis de l'estomac du rat
BONFILS, S. und C. R. Soc. Biol. 157, 1390 (1963)
LAMBLING, A.

5. BAYLISS, W. M. und On the uniformity of the pancreatic
STARLING, E. H. mechanism in vertebrata
J. Physiol. 29, 174 (1903)

13. BONFILS, S.,
ROSSI, G. und
LAMBLING, A. Etude de la sécrétion gastrique du
rat fistule duodénale
Rev. franc. Etud. clin. biol. 3, 977
(1958)

14. BONFILS, S.,
BADER, J. P.
DUBRASQUET, M.
und LAMBLING, A. Dépistage, dans les urines humaines,
de substances excitant la sécrétion
gastrique du rat
C. R. Soc. Biol. 157, 259 (1963)

15. CLASSEN, M. Magensekretionsanalyse mit Penta-
gastrin
Dtsch. med. Wschr. 93, 704 (1968)

16. DALE, H. H. und
LAIDLAW, P. P. The physiological action of β -imida-
zolyethylamine
J. Physiol. 41, 318 (1910/11)

17. DEMLING, L. Neues über Gastrin
Dtsch. med. Wschr. 90, 177 (1969)

18. EDKINS, J. S. On the chemical mechanism of
gastric secretion
Proc. Roy. Soc. Biol. 76, 370 (1905)

19. FREISEN, S. R.,
TRACY, H. J. und
GREGORY, R. A. Mechanism of the gastric hypersecre-
tion in the Zollinger-Ellison-syndrome:
Succesfull extraction of gastrin-like
activity from metastases and primary
pancreatico-duodenal islet cell
carcinoma
Ann. Surg. 155, 167 (1968)

27. GREGORY, R. A., Aminoacid constitution of two
 TRACY, H. J., gastrins isolated from Zollinger-
 ARGAWAL, K. L. Ellison tumor tissue
 und GROSSMAN, M. I. Gut 10, 603 (1969)

28. GREGORY, R. A., Extraction of a gastrin-like sub-
 TRACY, H. J., stance from a pancreatic tumor in
 FRENCH, J. M. a case of Zollinger-Ellison syndrome
 und SIRCUS, W. Lancet May 14, 1045 (1960)

29. GREGORY, R. A., Human Gastrin:
 TRACY, H. J. und Isolation of two gastrins from
 GROSSMAN, M. I. human antral mucosa
 Nature 209, 583 (1966)

30. GROSSMAN, M. I. Gastrin
 Univ. of California Press, Berkeley
 and Los Angeles 1966

31. GROSSMAN, M. I., Zollinger-Ellison-syndrome in a
 TRACY, H. J. und Bantu woman, with isolation of a
 GREGORY, R. A. gastrin-like substance from the
 primary and secondary tumors.
 II. Extraction of gastrin-like acti-
 vity from tumors
 Gastroenterology 41, 87 (1961)

32. HALLENBECK, G. A., Absence of demonstrable gastric
 CODE, C. F. und secretagogue in normal pancreatic
 McILRATH, D. C. tissue
 Gastroenterology 44, 627 (1963)

33. HART, W. Der Synergismus des oberen Gastro-intestinaltraktes als physiologische Basis moderner Operationsverfahren in der Ulkuschirurgie
Therap. Ber. 4, 199 (1969)
34. HEIDENHAIN, R. Über die Absonderung der Fundusdrüsen des Magens
Pflüg. Arch. Physiol. 19, 148 (1879)
35. ISHIMORI, A.,
NEMOTO, K.,
SHIMOJAMA, M.
und JAMAGATA, S. Inactivation of gastrin-like synthetic peptid by the liver and serum and its clinical significance
Tohoku I. exp. Med. 103, 61 (1971)
36. JAFFE, B. M. und
NEWTON, W. T. Distribution and localization of radiiodinated gastrin
Gastric Physiol. 312, 313 (1968)
37. JAHN, D. Das hepatogene Ulcus pepticum
Med. Klin. 41, 221 (1946)
38. KOMAROV, S. A. Gastrin
Amer. J. Physiol. 123, 121 (1938)
39. LAI, K. S. Studies on gastrin
Gut 5, 327 (1964)
40. LAMBLING, A.,
BONFILS, S.,
BADER, J. P. und
DUBRASQUET, M. Le pouvoir sécrétagogue gastrique des urines de l'homme (P.S.U.)
Gastroenterologia 103, 152 (1965)

41. LASTER, L. und
WALSH, J. H. Enzymatic degradation of C-terminal
tetrapeptide amide of gastrin by
mammalian tissue extracts
Fed. Proc. 27, 1328 (1968)

42. LICK, R. F.,
WELSCH, K. H.,
HART, W.,
BRÜCKNER, W.,
BALSER, D. und
GÜRTNER, Th. Zur sekretorischen Funktion des
Magens nach Injektion von Histamin,
Gastrin und synthetischem Tetra-
peptid in den großen Kreislauf und
in die Pfordader
Z. Gastroenterol. 5, 7 (1967)

43. LIM, R. K. S. The question of a gastric hormone
Quart. J. exp. Physiol. 13, 79 (1922)

44. LORENZ, D. Leberfunktion und Genese des Magen-
ulkus
Langenbecks Arch. klin. Chir. 308,
94 (1964)

45. MAUNG PE THEIN
und SCHOFIELD, B. Release of gastrin from the pyloric
antrum following vagal stimulation
by sham feeding in dogs
J. Physiol. 148, 291 (1959)

46. McGUIGAN, J. E. Immunochemical studies with synthe-
tic human gastrin
Gastroenterology 54, 1005 (1968)

47. McGUIGAN, J. E.,
JAFFE, B. M.
und NEWTON, W. T. Immunochemical measurements of
endogenous gastrin release
Gastroenterology 59, 499 (1970)

48. MILLER, J. H. Effect of total gastrectomy and
 JACKSON, B. M. partial evisceration on circulating
 und THOMPSON, J. C. gastrin concentration
 Surg. For. 21, 295 (1970)

49. MONACO, A. P. Immunological study in the Zollinger-
 LYTHGOE, J. P. Ellison syndrome
 und WADDELL, W. R. Lancet Nov. 4, 1016 (1961)

50. NYHUS, L. M. , Die physiologische und klinische
 MIGNON, M. Bedeutung von Gastrin
 und SEMB, L. S. Z. Gastroenterol. 3, 299 (1965)

51. OLBE, L. Potentiation of acid sham feeding
 response in Pavlov pouch dogs by
 histamine and by mesenteric-caval
 vein anastomosis
 Acta Physiol. Scand. 66, 473 (1966)

52. POPIELSKI, L. Beta-imidazolyläthylamin und die
 Organextrakte. I. Beta-imidazolyl-
 äthylamin als mächtiger Erreger
 der Magendrüsen
 Pflüg. Arch. Physiol. 178, 214 (1920)

53. POPIELSKI, L. Beta-imidazolyläthylamin und die
 Organextrakte. II. Einfluß der
 Säuren auf die Magensaftsekretion
 erregende Wirkung der Organextrakte
 Pflüg. Arch. Physiol. 178, 237 (1920)

54. SCHRIEFERS, K. H., Zur Frage der Magensaftsekretion
 SCHREIBER, H. W. und des Magen-Duodenalulkus beim
 und ESSER, G. Pfortaderhochdruck der Leberzir-
 rhose und nach porto-cavaler
 Shunt-Operation
 Langenbecks Arch. klin. Chir. 302,
 702 (1963)

55. SEELIG, H. P. Gastrin und die Theorie seiner
 Wirkungen
 Med. Welt 18 (N.F.), 2275 (1967)

56. SEELIG, H. P. Gastrin - Inaktivierung und Abbau
 Habil.-schr. FU Berlin 1971

57. SEELIG, H. P. Der Gastrinabbau in der Leber und
 seine Beziehung zum hepatogenen
 Abbau
 Verhandl. Dtsch. Ges. Path. 1971 a,
 im Druck

58. SEELIG, H. P., Inaktivierung von Pentagastrin (ICI
 LINTHE, H., 50,123) durch Humanserum und
 LÜDCKE, J. B. P., Leberhomogenat
 PLEWE, D., Klin. Wschr. 48, 1069 (1970)
 MÜLLER, U.,
 WÜSTLING, H. U.
 und KESSLER, M.

59. TEMPERLEY, J. M., Disappearance of gastrin and penta-
 STAGG, B. H. und gastrin in the portal circulation
 WYLLIE, J. H. Gut 12, 372 (1971)

60. THOMPSON, J. G.,
REEDER, D. D.,
DAVIDSON, W. D.,
CHARTERS, A. C.,
BRÜCKNER, W. L.,
LEMMI, C. A. E.
und MILLER, J. H.
Effect of hepatic transit of gastrin,
pentagastrin and histamine measured
by gastric secretion and by assay of
hepatic vein blood
Ann. Surg. 170, 493 (1969)
61. UVNÄS, B.
The gastric secretory excitant from
the pyloric mucosa
Acta Physiol. Scand. 6, 97 (1943)
62. ZOLLINGER, R. M.
und ELLISON, E. H.
Primary peptic ulcerations of the
jejunum associated with islet cell
tumors of the pancreas
Ann. Surg. 142, 709 (1955)

Diese Arbeit wurde im pathologischen Institut
der Freien Universität Berlin, Klinikum Westend,
durchgeführt.

Der damalige Direktor des Institutes war
Herr Professor Dr. med. Volker Becker.
Ihm danke ich für den mir überlassenen
Arbeitsplatz.

Für die Überlassung des Themas und viele hilfreiche
Unterstützungen, Verbesserungsvorschläge und
Anregungen, die zum Gelingen dieser Arbeit beitrugen,
danke ich herzlich Herrn Priv. -Doz.
Dr. med. Hans-Peter Seelig.

Ferner bedanke ich mich bei meinen ehemaligen
Kommilitonen, Herrn Hubert Linthe, Herrn Dieter Plewe
und Herrn Hans-Uwe Wüstling, für die Hilfestellung
bei der Durchführung der Tieroperationen.

L e b e n s l a u f

Am 7. April 1944 wurde ich als Sohn des Industriekaufmanns Bruno Lüdcke und seiner Ehefrau Lieselotte, geb. Buge, in Buckow/M. geboren.

Im Jahre 1965 legte ich an der Carl-Friedrich-von-Siemens-Schule in Berlin-Siemensstadt die Reifeprüfung ab.

Ab Sommersemester 1965 studierte ich an der Freien Universität Berlin Humanmedizin.

Im Wintersemester 1968/69 bestand ich das Physikum.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich zusätzlich mit dem Studium der Zoologie.

Im August 1972 bestand ich das medizinische Staatsexamen an der Freien Universität Berlin.

Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent auf der Gastroenterologischen Abteilung der Medizinischen Klinik im Klinikum Westend der Freien Universität Berlin.

